

## Review

### ***Saccharomyces boulardii* unterstützt die Regenerierung der intestinalen Mikrobiota bei diarrhoeischen und antibiotischen Dysbiosen**

Von M.I. Moré<sup>1</sup> und A. Swidsinski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>analyze & realize GmbH, Waldseeweg 6, 13467 Berlin; mmore@analyze-realize.com; Tel.: +49-30-40008157; Fax: +49-30-40008457

<sup>2</sup>Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Molekulargenetisches Labor für polymikrobielle Infektionen und mukosale Pathogene, Charité - Universitätsmedizin Berlin, 10115 Berlin

### **Zusammenfassung**

Die häufige Verordnung von Antibiotika, aber auch Stress und enterale Ernährung sind nur einige der möglichen Ursachen für ein Ungleichgewicht (Dysbiose) der Bakterien im Darm. Diese Dysbiosen schränken den Patienten häufig in seiner Lebensqualität ein, da Diarrhoen, Völlegefühl, Blähungen und Krämpfe als Symptome einhergehen können. Die medizinische Hefe *Saccharomyces boulardii* (auch bekannt als *Saccharomyces cerevisiae* HANSEN CBS 5926 oder *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745) wird bereits seit Jahrzehnten erfolgreich für die Behandlung und Prävention von Diarrhoen unterschiedlicher Genese eingesetzt. In mehreren Tier- und Humanstudien wurde die Wirkung von *S. boulardii* auf die Darmflora im Zusammenhang mit unterschiedlichen Dysbiosen untersucht. Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Zusammensetzung einer gesunden Darmflora, jedoch belegen die Studien einen schützenden und stabilisierenden Effekt auf die Darmflora, welcher bei der Prävention der Antibiotika-assoziierten Diarrhoe zum Tragen kommt. So vermindert die gleichzeitige Einnahme von *S. boulardii* bei einer Antibiotika-Therapie die Antibiotika-bedingte Reduktion der Darmflora. Zudem unterstützt *S. boulardii* die schnellere Regeneration der intestinalen Mikrobiota nach erfolgter Antibiotika-Therapie. Ebenfalls stabilisierende Effekte konnten in Zusammenhang mit einigen anderen diarrhoeischen Dysbiosen beobachtet werden.

Zusätzliche Studien sind notwendig, um zu überprüfen, ob auch weitere Dysbiosen durch die Effekte von *S. boulardii* auf die Darmflora profitieren.

### **Einleitung**

Die Darmflora, bestehend aus mehr als  $10^{14}$  Bakterien (1), ist für eine Vielzahl wichtiger Aufgaben im Darm verantwortlich. Dies betrifft u.a. die Verstoffwechslung von Kohlenhydraten (Ballaststoffe), die durch körpereigene Enzyme nicht abgebaut werden können. Kurzkettige Fettsäuren, wie Butyrat, Propionat und Acetat, werden gebildet, welche den Epithelzellen des Dickdarms als wesentliche Energiequelle dienen. Des Weiteren regulieren die kurzkettigen Fettsäuren auch den pH-Wert und spielen eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit der Osmoregulation, der Darmbewegung, dem Energiemetabolismus und der transkriptionellen Regulation (1). Neben der Herstellung von kurzkettigen Fettsäuren, produzieren die Bakterien der Darmflora auch Vitamine (z. B. Vitamin K, Biotin), welche von den Darmzellen aufgenommen werden können (2). Die intestinale Mikrobiota fördert die Reifung und Aktivität des adaptiven und angeborenen Immunsystems und bewirkt die Produktion von Immunglobulin A (3). Pathogene Erreger können durch weitere protektive Effekte wie Verdrängung, Nahrungskonkurrenz, Rezeptorkonkurrenz und Bildung antimikrobieller Faktoren bekämpft werden (2). Darüber hinaus ist bekannt, dass auch der Abbau von Xenobiotika (körperfremde Substanzen, z.B. Medikamente und Konservierungsmittel) durch die intestinale Mikrobiota unterstützt wird (4).

Diese Aufgaben werden durch eine Vielzahl unterschiedlichster Bakterien im Dickdarm ausgeübt. Mehr als 90 % aller bakterieller phylogenetischer Typen gehören zwei der 70 bekannten Phyla an: Bacteroidetes und Firmicutes (5). Im gesunden Menschen kann man die habituelle und okkasionelle intestinale Mikrobiota unterscheiden. Habituelle Bakterien werden durch Bacteroides (Bacteroidetes), Lachnospiraceae (*[Eubacterium] rectale*; Firmicutes) und Ruminococcaceae (*Faecalibacterium prausnitzii*; Firmicutes) vertreten, welche je 15% bis 50% und zusammen 70-90% der gesamten fäkalen Bakterienpopulation ausmachen können. Der Anteil an verschiedenen okkasionellen Bakterien, welche den deutlich geringeren Teil der intestinalen Mikrobiota darstellen, kann stark zwischen verschiedenen Testpersonen variieren (6;7).

Um die Darmzellen im gesunden Dickdarm vor dem direkten Kontakt mit der großen Anzahl an Bakterien zu schützen, dient eine dicke Schleimschicht (Mucus) als Barriere (6). Bei Mucinen, welche die strukturegebenden Bestandteile des Mucus sind, handelt es sich um Glykoproteine, welche von Becherzellen produziert werden (8) und aufgrund ihres Aufbaus eine hohe Wasserbindungskapazität besitzen. Die innere Schleimschicht ist dicht gepackt, besitzt daher eine geringe Porengröße und verhindert so das Einwandern von Bakterien. Der äußere Teil der Schleimschicht, auch als germinale Zone bezeichnet, besitzt hingegen größere Poren, und ermöglicht so eine bakterielle Penetration. Bakterien dringen in diese Schicht ein und werden in Abhängigkeit von der steigenden Viskosität immobilisiert. In diesem semi-weichen Mucus sind die Bakterien vor Ereignissen wie einer Antibiotika-Therapie geschützt und fördern nach diesen Vorkommnissen den Wiederaufbau der Darmflora. Ein weiterer Bereich ist die Arbeitszone, in welcher der Großteil der Bakterien sowie die abzubauenen Nährstoffe vorliegen. Bei gesunden Testpersonen ist die Zusammensetzung der germinalen Zone visuell nicht von der Arbeitszone zu unterscheiden, da die Anzahl und Vielfalt der Bakterien in beiden Zonen sehr ähnlich ist (7).

## **Intestinale Dysbiose**

Eine intestinale Dysbiose wird als mikrobielle Fehlbesiedelung des Darms definiert. Unterschiedliche Faktoren wie z. B. Antibiotikaeinnahme, Fehlernährung, enterale Ernährung, hohes Alter, aber auch Stress können die Darmflora aus dem Gleichgewicht bringen und zu einer Dysbiose führen (9-11). Neben diesen Faktoren, liegen auch bei unterschiedlichsten Erkrankungen wie z.B. chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa), Reizdarmsyndrom, Adipositas, Diabetes oder *Clostridium difficile* Infektionen Störungen der intestinalen Mikrobiota vor (11-13). Mineralien, Kohlenhydrate und andere Nährstoffe werden von einer gestörten intestinalen Mikrobiota nicht ausreichend gebunden und verstoffwechselt, so dass die Nährstoffe im Darm verbleiben, Wasser ziehen und für wässrige Stühle sorgen können. Darüber hinaus wurde bei Patienten mit akuten oder chronischen Diarrhoen auch Störungen des schützenden Mukus beobachtet, welche den Bakterien ermöglichen, direkt an die freiliegende Mukosa zu binden und bakterielle Infektionen hervorzurufen (14).

## **Allgemeiner Überblick zu *S. boulardii***

*S. boulardii* wird seit Jahrzehnten für die Behandlung und Prävention von Diarrhoen unterschiedlicher Genese eingesetzt. Mehrere, sich positiv ergänzende Wirkmechanismen sind für *S. boulardii* bekannt. Neben der immunstimulierenden Wirkung, welche sich durch eine erhöhte Konzentration von sekretorischem Immunglobulin A im Darm äußert, besitzt *S. boulardii* auch anti-inflammatorische und anti-sekretorische Wirkmechanismen, sowie trophische Effekte auf die Dünndarmzellen. Gegen schädliche Keime wirkt *S. boulardii*, indem es das Wachstum von Erregern hemmt, pathogene Bakterien bindet und bakterielle Toxine neutralisiert (15).

Neben diesen Wirkmechanismen ist der präbiotische Effekt von *S. boulardii* auf die Mikrobiota von entscheidender Bedeutung für die Bakterien der Darmflora. Die Zellwandbestandteile von *S. boulardii*, bestehend aus Glucanen, Mannoproteinen und Chitin, dienen den Bakterien, welche kurzkettige Fettsäuren produzieren, als sehr geeignete Substrate für die mikrobielle Fermentation (16). Die gleichzeitige Gabe von *S. boulardii* bei einer Antibiotika-Therapie zeigte in einem in-vitro Versuch am Darmmodell, dass die Reduktion der kurzkettigen Fettsäuren wieder auf ein physiologisches Niveau anstieg (11).

In Tiermodellen, sowie mehreren Humanstudien, wurde die Wirksamkeit von *S. boulardii* auf die Zusammensetzung der Darmflora untersucht (17). Es zeigte sich, dass die Einnahme von *S. boulardii* zu einer schnelleren Wiederherstellung der gesunden Mikrobiota, bei vorliegender diarrhoeischer oder antibiotischer Dysbiose, führt. Für die Analysen wurden meist Stuhluntersuchungen vorgenommen, die eine gute Abbildung der vorliegenden Mikrobiota im Dickdarm darstellen.

## **Effekte von *S. boulardii* im Tiermodell**

Die Wirkung von *S. boulardii* auf die Mikrobiota unter Einfluss von Antibiotika wurde in Tiermodellen untersucht (18-20). In allen Studien wurden, neben den Kontrollen, Proben vor, während und nach der Antibiotika-Therapie ausgewertet. Die Auswertung der Daten zeigte auf, dass *S. boulardii* zwar keine Veränderungen in der Zusammensetzung der gesunden Darmflora hervorruft, jedoch wurde eine signifikant schnellere Regenerierung der Darmflora nach einer Antibiotika-Behandlung durch die Einnahme von *S. boulardii* nachgewiesen.

## **Gesundheitliche Effekte von *S. boulardii* im Menschen**

### ***Wirkung auf die gesunde Darmflora***

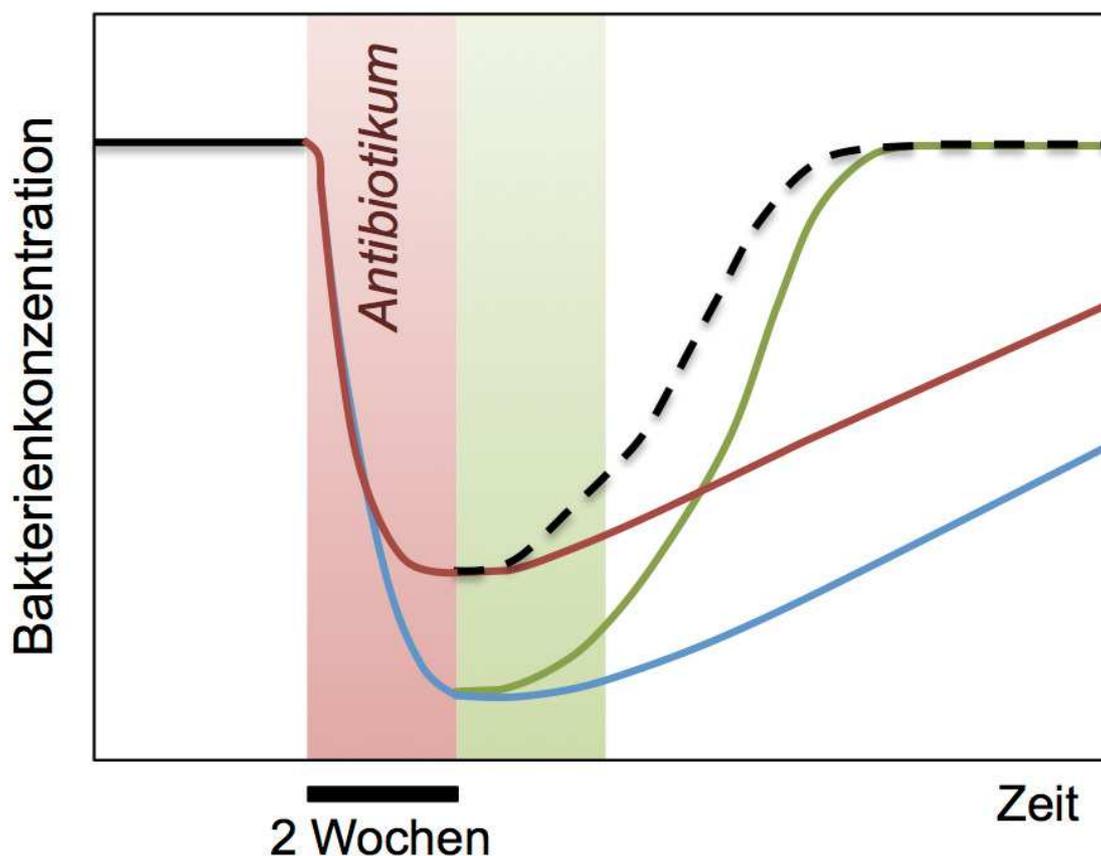
In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit von *S. boulardii* auf die mikrobielle Zusammensetzung des Stuhls von gesunden Freiwilligen untersucht. Eine Studie an Kindern zeigte eine signifikante Reduktion von kultivierbaren *E. coli* im Stuhl durch *S. boulardii* auf (21). Hingegen wurden in vier weiteren Studien keine signifikanten Unterschiede durch die Einnahme von *S. boulardii* in der Zusammensetzung der gesunden Mikrobiota mit Hilfe unterschiedlicher molekularbiologischer Analysemethoden beobachtet (22-25). Auch der strukturelle Aufbau der fäkalen Mikrobiota ist bei gesunden Menschen stabil und wird durch *S. boulardii* nicht verändert (6;7).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Tierstudien ist davon auszugehen, dass *S. boulardii* keine signifikanten Veränderungen der gesunden Mikrobiota hervorruft. Dies kann damit begründet werden, dass *S. boulardii* nicht in der Lage ist, die gesunde Mikrobiota zu verdrängen und zu ersetzen. Jedoch dienen die Zellwandbestandteile von *S. boulardii* den Bakterien, welche kurzkettige Fettsäuren produzieren, als geeignete Substrate (26;27) und können auf diesem Weg die gesunde Mikrobiota stabilisieren. Die präventive Wirkung von *S. boulardii* zeigt sich jedoch erst, wenn bestimmte Situationen diese herausfordern, wie z.B. bei der Exposition von pathogenen Bakterien während einer Reisediarrhoe (28) oder bei der Prävention einer Antibiotika-assoziierten Diarrhoe (16). Diese Anwendungsgebiete zeigen, dass, obwohl *S. boulardii* keinen direkten Effekt auf die Zusammensetzung der Mikrobiota von gesunden Menschen hat, es trotzdem in der Lage ist, die Mikrobiota zu stabilisieren.

### ***Wirkung bei Patienten nach Antibiotikagabe***

In einer Studie wurde die fäkale Mikrobiota von Frauen mit bakterieller Vaginose untersucht, welche mit Antibiotika behandelt wurden. Die Behandlung der Frauen erfolgte entweder mittels Antibiotika-Therapie, zeitgleicher Anwendung von Antibiotika und *S. boulardii* oder

Antibiotika-Behandlung mit anschließender *S. boulardii* Einnahme. Die Stuhlproben wurden mittels Strohhalm als Stuhlzylinder gewonnen und mit Hilfe der FISH-Analyse (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) untersucht (29). Bei dieser Methode werden genau definierte, künstlich hergestellte, markierte, kurze einzelsträngige DNA-Stücke verwendet, die spezifisch an definierte DNA-Abschnitte der zu detektierenden Bakterien binden (hybridisieren). Durch den zur Markierung verwendeten Fluoreszenzfarbstoff kann eine Identifizierung und Quantifizierung dieser Bakterien mittels Epifluoreszenzmikroskopie erfolgen. Die Differenzierung zwischen der Arbeitszone und der Mukusschicht ist mit Hilfe dieser Methode möglich. Während der zweiwöchigen Antibiotika-Therapie konnte ein deutlicher Rückgang der mikrobiellen Population verzeichnet werden. Diese Reduktion konnte durch die gleichzeitige Einnahme von dreimal täglich 250 mg *S. boulardii* zur Antibiose verringert werden. Die zweiwöchige *S. boulardii* Behandlung (ebenfalls dreimal täglich 250 mg) im Anschluss an die Antibiotika-Therapie unterstützte die schnellere Regeneration der intestinalen Mikrobiota. Um das beste Ergebnis zu erzielen, empfiehlt sich daher eine gleichzeitige sowie anschließende *S. boulardii* Behandlung zur Antibiose (Abb. 1) (30;31).



**Abb. 1: Verallgemeinerte Darstellung der Effekte von *S. boulardii* auf habituelle und andere wesentliche Bakterien bei einer antibiotischen Dysbiose:** Zweiwöchige Antibiose (roter Bereich), Antibiose ohne *S. boulardii* Behandlung (blaue Linie), gleichzeitige Einnahme von *S. boulardii* zur Antibiotika-Therapie (rote Linie), zweiwöchige *S. boulardii* Behandlung im Anschluss an die Antibiose (grüner Bereich und grüne Linie), gleichzeitige sowie an die Antibiose anschließende *S. boulardii* Einnahme (schwarz gestrichelte Linie, hypothetische Annahme). Pionier-Bakterien und andere zufällige Bakterien, welche nach Rückgang der habituellen und andere wesentlichen Bakterien zwischenzeitlich stark anwachsen können, sind in der Grafik ausgeschlossen. Grafik aus (17)

Gesunde Testpersonen wurden in einer weiteren Studie einer siebentägigen Antibiotika-Behandlung unterzogen und der Effekt von *S. boulardii* (zweimal täglich 500 mg für 14 Tage) beobachtet. Die Antibiotika-Therapie führte zu einer signifikanten Veränderung der Zusammensetzung der Mikrobiota. Eine signifikante Reduktion dieser Veränderung der Mikrobiota ließ sich beobachten, wenn eine gleichzeitige Einnahme von Antibiotikum und *S. boulardii* stattfand. Zudem verhinderte die Behandlung von *S. boulardii* zur Antibiose signifikant eine Antibiotika-assoziierte Diarrhoe (25).

### ***Wirkung bei Patienten mit Diarrhoen***

Einen großen Erfolg stellt eine Studie an Patienten mit chronisch idiopathischen Diarrhoen dar. Erneut wurde die Untersuchung der fäkalen Mikrobiota per FISH-Analyse durchgeführt. In der Patientengruppe wurde eine deutliche Reduktion der habituellen und einer Erhöhung der okkasionellen Bakterien beobachtet, zudem kam es zu strukturellen Unterschieden des Fäzes im Vergleich zur Kontrollgruppe. So war z.B. die Dicke der fäkalen Mukusschicht deutlich erhöht, was jedoch aufgrund der geringeren Viskosität eine verringerte Schutzwirkung auf. Die Einnahme von zweimal täglich 250 mg *S. boulardii* führte zu signifikanten Veränderungen der Diarrhoe-typischen Parameter: Verbesserung der fäkalen Mikrobiota und der Struktur des Fäzes (6;7).

### ***Wirkung bei Patienten mit enteraler Ernährung oder Kurzdarmsyndrom***

Bei Patienten mit enteraler Ernährung wurde gezeigt, dass eine sechstägige Einnahme von zweimal täglich 500 mg *S. boulardii* die mikrobielle Zusammensetzung des Stuhls deutlich verbessert, sowohl bei Patienten mit und ohne Diarrhoen (23;26). Im Vergleich zur Patientengruppe wurde vor der Behandlung eine höhere Anzahl an unterschiedlichen Bakterien in den Fäzes der gesunden Kontrollgruppe festgestellt. Neben der Reduktion bestimmter Bakterien, führte die Einnahme von *S. boulardii* zu einer signifikanten Erhöhung der Konzentration an kurzkettigen Fettsäuren in den Fäzes der Patienten. Dies betraf vor allem Butyrat und Propionat. Es wird davon ausgegangen, dass die Erhöhung der kurzkettigen Fettsäuren eine indirekte Konsequenz der Einnahme von *S. boulardii* und dessen positivem Effekt auf die Mikrobiota darstellt.

Auch eine Studie an Patienten mit Kurzdarmsyndrom, welche parenteral ernährt wurden, konnte einen positiven Effekt von zweimal täglich 250 mg *S. boulardii* bei einer Behandlungsdauer von zwei Wochen aufzeigen. Die FISH-Analyse demonstrierte, dass sich die fäkale Mikrobiota partiell in Richtung der Mikrobiota von gesunden Testpersonen veränderte (32).

### **Fazit**

Die aufgeführten Studien belegen eindrucksvoll das große Potenzial von *S. boulardii* im Hinblick auf die Behandlung von Diarrhoen oder als Präventivmaßnahme. *S. boulardii* besitzt einen schützenden Effekt auf die Darmflora, da die Hefe zu einer Verminderung der Antibiotika-assoziierten Reduktion der Mikrobiota führt. Zudem findet eine schnellere Regenerierung der Mikrobiota nach der Antibiotika-Therapie statt. Auch in Zusammenhang mit auftretenden Diarrhoen wurde eine stabilisierende Wirkung auf die Mikrobiota belegt.

Es empfiehlt sich daher eine Einnahme von täglich 750 – 1000 mg *S. boulardii* verteilt auf zwei Tagesdosen, für die Dauer der Antibiotika-Therapie sowie zwei Wochen darüber hinaus, um die Darmflora zu schützen und zu regenerieren.

Da davon auszugehen ist, dass das volle Potenzial dieser vielfältigen Hefe in seiner Gesamtheit noch nicht erfasst wurde, sollten weitere Studien durchgeführt werden.

### **Interessenkonflikt**

Dr. Margret I. Moré und Dr. Alexander Swidsinski erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Die Arbeit wurde unterstützt von der MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, Iserlohn.

### **Literatur**

- (1) Mondot S, de Wouters T, Dore J, Lepage P. The human gut microbiome and its dysfunctions. *Dig Dis* 2013;31(3-4):278-85.
- (2) O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006;7(7):688-93.
- (3) Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014;157(1):121-41.
- (4) Kim DH. Gut Microbiota-Mediated Drug-Antibiotic Interactions. *Drug Metab Dispos* 2015.
- (5) Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature* 2007;449(7164):804-10.
- (6) Swidsinski A, Loening-Baucke V, Verstraelen H, Osowska S, Doerffel Y. Biostructure of fecal microbiota in healthy subjects and patients with chronic idiopathic diarrhea. *Gastroenterology* 2008 Aug;135(2):568-79.
- (7) Swidsinski A, Loening-Baucke V, Kirsch S, Doerffel Y. [Functional biostructure of colonic microbiota (central fermenting area, germinal stock area and separating mucus layer) in healthy subjects and patients with diarrhea treated with *Saccharomyces boulardii*]. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34 Suppl 1:S79-S92.
- (8) Kim YS, Ho SB. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12(5):319-30.

- (9) Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care* 2010;33(10):2277-84.
- (10) Schneider SM. [Microbiota and enteral nutrition]. *Gastroenterol Clin Biol* 2010 Sep;34 Suppl 1:S57-S61.
- (11) Power SE, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. Intestinal microbiota, diet and health. *Br J Nutr* 2014 Feb;111(3):387-402.
- (12) Khanna S, Tosh PK. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clin Proc* 2014 Jan;89(1):107-14.
- (13) Shanahan F, Quigley EM. Manipulation of the microbiota for treatment of IBS and IBD-challenges and controversies. *Gastroenterology* 2014 May;146(6):1554-63.
- (14) Swidsinski A, Loening-Baucke V, Herber A. Mucosal flora in Crohn's disease and ulcerative colitis - an overview. *J Physiol Pharmacol* 2009;60 Suppl 6:61-71.
- (15) Kelesidis T, Pothoulakis C. Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5(2):111-25.
- (16) Micklefield G. [*Saccharomyces boulardii* in the treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea]. *MMW Fortschr Med* 2014;156 Suppl 1:18-22.
- (17) Moré MI, Swidsinski A. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 Supports Regeneration of the Intestinal Microbiota after Diarrheic Dysbiosis - a Review. *Clin Experiment Gastroenterol*. 11:237-55.
- (18) Philippe-Taine G, Coroler L, Levy RH, Gillardin JM. Dose-Dependent Preventive Effect of *Saccharomyces boulardii* on clindamycin-induced Alterations in Intestinal Aerobic Flora of the Hamster. *Microb Ecol Health D* 2003;15:126-30.
- (19) Barc MC, Charrin-Sarnel C, Rochet V, Bourlioux F, Sandre C, Boureau H, et al. Molecular analysis of the digestive microbiota in a gnotobiotic mouse model during antibiotic treatment: Influence of *Saccharomyces boulardii*. *Anaerobe* 2008 Oct;14(4):229-33.
- (20) Collignon A, Sandre C, Barc MC. [*Saccharomyces boulardii* modulates dendritic cell properties and intestinal microbiota disruption after antibiotic treatment]. *Gastroenterol Clin Biol* 2010 Sep;34 Suppl 1:S71-S78.
- (21) Akil I, Yilmaz O, Kurutepe S, Degerli K, Kavukcu S. Influence of oral intake of *Saccharomyces boulardii* on *Escherichia coli* in enteric flora. *Pediatr Nephrol* 2006 Jun;21(6):807-10.
- (22) De Preter V, Coopmans T, Rutgeerts P, Verbeke K. Influence of long-term administration of lactulose and *Saccharomyces boulardii* on the colonic generation of phenolic compounds in healthy human subjects. *J Am Coll Nutr* 2006;25(6):541-9.
- (23) Girard-Pipau F, Pompei A, Schneider S, Nano JL, Hebuterne X, Boquet P, et al. Intestinal microflora, short chain and cellular fatty acids, influence of a probiotic *Saccharomyces boulardii*. *Microb Ecol Health D* 2002;14:220-7.

- (24) Vanhoutte T, De Preter V, De BE, Verbeke K, Swings J, Huys G. Molecular monitoring of the fecal microbiota of healthy human subjects during administration of lactulose and *Saccharomyces boulardii*. *Appl Environ Microbiol* 2006;72(9):5990-7.
- (25) Kelly CP. Antibiotic-induced dysbiosis and corrective impact of *S. boulardii* in healthy volunteers. *JFHOD* 2014.
- (26) Schneider SM, Girard-Pipau F, Filippi J, Hebuterne X, Moyses D, Hinojosa GC, et al. Effects of *Saccharomyces boulardii* on fecal short-chain fatty acids and microflora in patients on long-term total enteral nutrition. *World J Gastroenterol* 2005 Oct 21;11(39):6165-9.
- (27) Breves G, Faul K, Schroder B, Holst H, Caspary WF, Stein J. Application of the colon-simulation technique for studying the effects of *Saccharomyces boulardii* on basic parameters of porcine cecal microbial metabolism disturbed by clindamycin. *Digestion* 2000;61(3):193-200.
- (28) Kollaritsch HH, Tobüren D, Scheiner O, Wiedermann G. Prophylaxe der Reisediarrhoe. *Munch Med Wochenschr* 1988;130(38):671-4.
- (29) Swidsinski A. FISH-Methode/FISH of human clinical samples. [www.charite.de/arbmk1](http://www.charite.de/arbmk1); 2011.
- (30) Swidsinski A. Antibiotic-induced dysbiosis and corrective impact of *S. boulardii* - Evaluation by structure functional FISH analysis in patients with a *Gardnerella vaginalis* infection. *JFDOH* 2014.
- (31) Swidsinski A, Loening-Baucke V, Swidsinski S. *Saccharomyces boulardii* prevents the antibiotic induced changes in colonic microbiota. *Gastroenterology* 2013;144(5):824.
- (32) Osowska S, Swidsinski A, Kulik Z, Lawinski M. Impact of *saccharomyces boulardii* on colonic microbiota and plasma lactate in short bowel syndrome patients on long term parenteral nutrition. *Digestive Disease Week* 2013;144(5):s895.

**Anschrift des Verfassers:**

Dr. Margret I. Moré

analyze & realize GmbH

Waldseeweg 6

13467 Berlin

Tel. +49-30-4000-8157

Fax +49-30-4000-8457

E-Mail [mmore@analyze-realize.com](mailto:mmore@analyze-realize.com)